

10/533806  
PCT/JPC3/14119

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

05.11.03

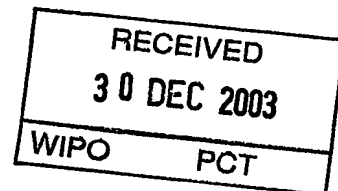
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 2 年 1 1 月    6 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 2 - 3 2 2 0 0 0  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 2 - 3 2 2 0 0 0 ]

出    願    人      グレラン製薬株式会社  
Applicant(s):



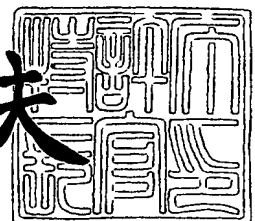
PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2 0 0 3 年 1 2 月 1 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 1 0 2 4 7 9

【書類名】 特許願  
【整理番号】 GP00000445  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D471/04  
C07D487/00

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 丁目 4 番地 3 グレランリサーチセ  
ンター内

【氏名】 金澤 一

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 丁目 4 番地 3 グレランリサーチセ  
ンター内

【氏名】 青塚知士

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 丁目 4 番地 3 グレランリサーチセ  
ンター内

【氏名】 熊沢健太郎

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 丁目 4 番地 3 グレランリサーチセ  
ンター内

【氏名】 石谷幸喜

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 丁目 4 番地 3 グレランリサーチセ  
ンター内

【氏名】 能勢 卓

## 【特許出願人】

【識別番号】 000105121

【氏名又は名称】 グレラン製薬株式会社

【代表者】 野口尚志

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005393

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

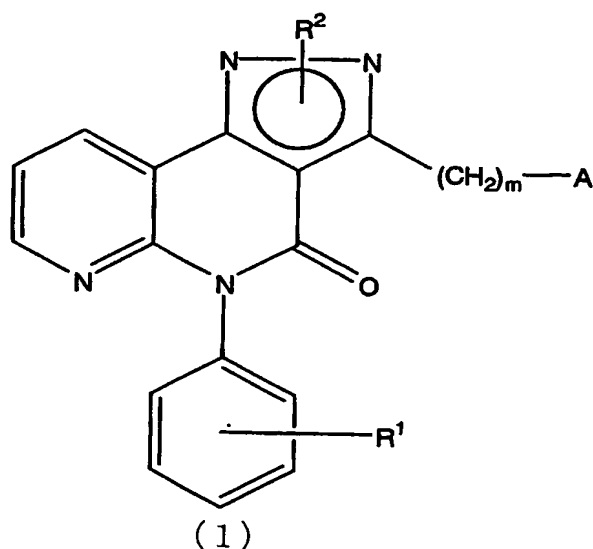
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾロナフチリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



(式中、Aはハロゲン、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基および低級アルコキシカルボニル基から成る群から選択される置換基によって置換されてもよいフェニル基、ピリジル基または1-オキシピリジル基であり、R<sup>1</sup>は水素もしくはハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基および低級アルコキシカルボニル基から成る群から選択される置換基であり、R<sup>2</sup>は水素または低級アルキル基であって、mは1から3の整数である)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】 Aがフェニル基である請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】 Aがピリジル基または1-オキシピリジル基である請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】 5-フェニル-3-フェニルメチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] [1, 8]-ナフチリジン-4 (5H)-オン、5-フェニル-3-[2-(1-オキシピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ [4, 3-c]

[1, 8] -ナフチリジン-4 (5H) -オンおよび5 - (3 -ニトロフェニル) -3 - [2 - (ピリジン-4 -イル) エチル] -1H-ピラゾロ [4, 3 -c] [1, 8] -ナフチリジン-4 (5H) -オンから成る群から選ばれた化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項6】請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼIV阻害剤。

【請求項7】請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する抗喘息剤。

【請求項8】請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、慢性気管支喘息およびアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および急性呼吸促迫症候群 (ARDS) から成る群から選択された呼吸器疾患を予防および／または治療のための薬剤。

【請求項9】請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、ホスホジエステラーゼIV活性が関与する疾患を予防および／または治療のための薬剤。

【請求項10】請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、(1) 慢性気管支喘息およびアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) 等の、呼吸器疾患；(2) アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎、重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎、肝炎、瘢痕組織形成、増殖性腎炎を含む腎炎、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等の、炎症性疾患；(3) 変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等の、全身あるいは局所の関節疾患；(4) 再還流障害、対宿主性移植片反応等の、臓器移植

等に伴う炎症；（５）尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神経因性膀胱、尿毒症、尿細管障害、頻尿、尿閉等の、排尿に関与する疾患；（６）腫瘍壊死因子（ $\text{TNF}\alpha$  など）および他のサイトカイン（ $\text{IL-1}$ 、 $\text{IL-4}$ 、 $\text{IL-6}$ 等）の関与する疾患（乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌およびウイルス）、循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）；（７）悪性腫瘍、白血病、増殖性皮膚疾患（角化症および種々の型の皮膚炎）、結合組織疾患等の、増殖性疾患；（８）アルツハイマー型病およびパーキンソン氏病等の神経変性疾患に関連する学習・記憶および認識障害、多発性側索硬化症、老年性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、急性脱髄性神経炎、筋ジストロフィー等の、神経機能異常に関連する疾患；（９）躁鬱病、分裂症、不安症、パニック等の、精神機能異常に伴う疾患；（１０）心拍動停止、脊髄損傷、間欠性跛行、虚血性疾患（狭心症、心筋梗塞、脳卒中、頭部外傷等）等の、神経もしくは細胞の保護を必要とする疾患；（１１）糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、アミロイドーシス、脾炎、甲状腺炎、肥満、前立腺肥大等の、糖尿病をはじめとする内分泌疾患；（１２）全身性エリテマトーデス、萎縮性胃炎、甲状腺疾患、糸球体腎炎、精巣炎、副腎疾患、溶血性貧血、卵巣炎等の、自己免疫疾患；（１３）高血圧、狭心症、心不全、心筋炎、心外膜炎、心内膜炎、心弁膜炎等の、循環器疾患；（１４）血管炎、動脈瘤、血管内膜症、血栓炎、肉芽腫症、脳血管炎、動脈硬化、血管周囲炎、白血球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス等の、血管・血液系の疾患；（１５）接触性皮膚炎、血清症、薬剤アレルギー、Goodpasture症候群、リンパ腫、リウマチ熱、AIDS、アナフィラキシーショック等の免疫アレルギー反応が関与する疾患；および（１６）その他の疾患（緑内障、痙攣性麻痺、インポテンス、疼痛を伴う疾患（打撲、頭痛等）、頸肩腕症候群、腎症、腎不全、肝不全、肥満、女性不妊症、脱毛症等）からなる群から選ばれた疾患を予防および／または治療のための薬剤。

#### 【発明の詳細な説明】

【0001】

**【発明の属する技術分野】**

本発明は、ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase; 以下、PDEともいう) IV阻害作用を有する新規な縮合ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩およびそれを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

PDEは、細胞内サイクリックAMP (cAMP) および同サイクリックGMP (cGMP) を加水分解する酵素であり、生体内の各組織、器官に広く分布している。これまでのところ、PDEにはその特性の違いによりタイプI～VIIの7種類のアイソザイムが知られており、この中で、PDE IVは、気道平滑筋細胞および好中球・好酸球・リンパ球等の炎症細胞に多く存在し、cAMPを選択的に分解する酵素であることが知られている。

これに加え、気道平滑筋細胞におけるcAMP上昇は、同平滑筋を弛緩させ、一方、炎症細胞におけるcAMPの上昇は、好酸球からの細胞障害性蛋白質の遊離を抑制するなど、炎症細胞の活性化を抑制することが知られている。

**【0003】**

したがって、気道平滑筋細胞および炎症細胞に多く存在するPDE IVを同アイソザイムに選択的な阻害剤で阻害すれば、これらの細胞でcAMPの上昇がもたらされ、その結果、気道平滑筋弛緩による気管支拡張作用および炎症細胞活性化の抑制による抗炎症作用の発現が期待され、このようなPDE IV阻害剤は優れた抗喘息剤や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療剤となることが期待される。

**【0004】**

これまで、PDE IVの阻害剤としては、キサンチン誘導体のテオフィリンおよびカテコール誘導体のロリプラムなどが知られている。テオフィリンはそのアイソザイム非選択性により様々な組織におけるPDEを阻害し、目的とする気管支拡張作用のほかに、心臓、中枢等へ余分な作用を引き起こしている。また、ロリプラムは、PDE IVに対する選択性は見られるものの、その吸収特性により中枢に移行しやすく、催吐作用など中枢性の副作用を引き起こすという欠点を有している。さらに、多数の製薬会社は、過去10年以上にわたり、喘息治療についてPDE IV

の阻害に焦点を合わせており、PDE IVアイソザイムの生物学的研究および同阻害剤の構造活性相関については文献上レビューがなされている。そうした中、典型的な作用物質であるロリプラムのような選択的PDE IV阻害剤の臨床上的有用性は、一般に、その臨床応用を制限する吐き気および嘔吐により妨害されていることが指摘されている（例えば、非特許文献1参照）。また、近年、PDEIV阻害剤がCYP2D6、CYP3A4等の薬物代謝酵素を阻害することで様々な副作用が発現することが分かってきており、薬物代謝酵素に影響を及ぼさない薬物の開発が望まれている。

このような状況から、気管支平滑筋および炎症細胞以外の他の組織・器官における好ましくない副作用を最小限に抑え、抗喘息効果に優れた薬剤を開発することを課題として、種々のPDE IV阻害剤の開発が試みられている。

例えば、PDE IVに対する選択性を高めた阻害剤を目標として、ナフタレン誘導体（例えば、特許文献1参照）、カテコールジエーテル誘導体（例えば、特許文献2参照）および2,3-ジ置換ピリジン誘導体（例えば、特許文献3参照）等、種々の化合物が提案されている。さらに、抗喘息剤としてのみならず、より広範囲にわたる疾患の予防・治療剤の開発を目標として、PDE IV阻害作用を示すナフチリジン骨格を有する化合物が提案されている（例えば、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9、特許文献10参照）。

一方、ナフチリジンにヘテロ環が縮合した化合物としては、抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用および解熱作用を有する化合物（例えば、特許文献11、特許文献12参照）および抗炎症作用、免疫調節作用、気管支拡張作用および養毛作用を有する化合物（例えば、特許文献13、特許文献14参照）が開示されているが、これらにはいずれもPDEIV阻害作用については開示されていない。

【特許文献1】

特表平10-226647号公報

【特許文献2】

特表2001-527508号公報

【特許文献3】

特開2001-354655号公報



## 【特許文献4】

特開平7-10875号公報

## 【特許文献5】

国際公開第96/06843号パンフレット

## 【特許文献6】

特開平11-106385号公報

## 【特許文献7】

特開2002-138089号公報

## 【特許文献8】

国際公開第99/02527号パンフレット

## 【特許文献9】

国際公開第99/38867号パンフレット

## 【特許文献10】

国際公開第01/42244号パンフレット

## 【特許文献11】

特開平5-132484号公報

## 【特許文献12】

特開平6-100561号公報特

## 【特許文献13】

特開平5-194515号公報

## 【特許文献14】

特許第3016905号公報

## 【非特許文献1】

「ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY)」, (米国), 41, 1999年, p2268-2277

【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

上記で述べたこれらの化合物群も上記課題、すなわち気管支平滑筋および炎症細胞以外の他の組織・器官における好ましくない副作用を最小限に抑え、抗喘息

効果に優れた薬剤を開発することを解決する上で未だ充分なものとは言えず、より高いPDE IV阻害作用を示し、かつ安全性に優れた抗喘息剤の出現が望まれている。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために種々の化合物について検討した結果、特定のピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン誘導体が薬理作用、効果および安全性の面で従来のPDE IV阻害剤よりも優れている事実を見出し、本発明を完成した。

#### 【0007】

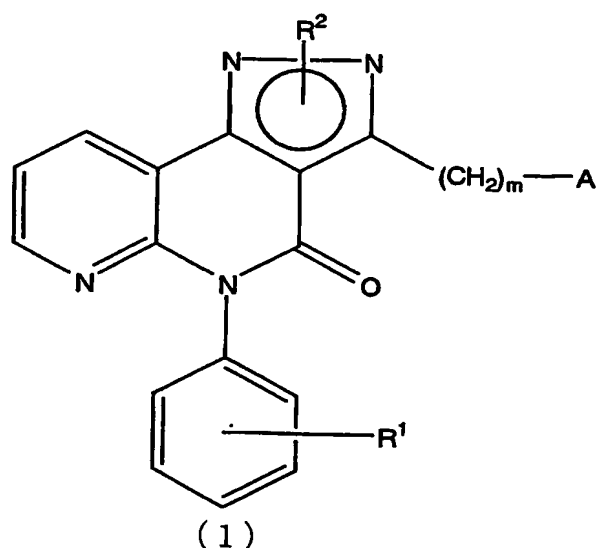
##### 【発明の実施の形態】

本発明は、以下に示すように、ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン誘導体の1位または2位に置換基を有してもよく、さらに3位に1~3個のメチレン基を介して、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基、1-オキシピリジル基を有する化合物に関するものであり、本発明の実施形態は以下のとおりである。

#### 【0008】

##### 1) 一般式(1)

##### 【化2】



(式中、Aはハロゲン、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基および低級アルコキシカルボニル基から成る群から選択される置換基によって置換されてもよいフェニル基、ピリジル基または1-オキシピリジル基であり、 $R^1$ は水素もしくはハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基および低級アルコキシカルボニル基から成る群から選択される置換基であり、 $R^2$ は水素または低級アルキル基であって、 $m$ は1から3の整数である)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

**【0009】**

2) Aがフェニル基である上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

3) Aがピリジル基または1-オキシピリジル基である上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

4) 5-フェニル-3-フェニルメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン、5-フェニル-3-[2-(1-オキシピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オンおよび5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オンから成る群から選ばれた化合物またはその医薬的に許容される塩。

**【0010】**

5) 上記1)～4)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

6) 上記1)～4)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼIV阻害剤。

7) 上記1)～4)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する抗喘息剤。

8) 上記1)～4)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、慢性気管支喘息およびアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢

性閉塞性肺疾患および急性呼吸促迫症候群（ARDS）から成る群から選択された呼吸器疾患を予防および／または治療のための薬剤。

9) 上記1)～4)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、ホスホジエステラーゼIV活性が関与する疾患を予防および／または治療のための薬剤。

【0011】

10) 上記1)～4)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、(1) 慢性気管支喘息およびアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性呼吸促迫症候群（ARDS）等の、呼吸器疾患；(2) アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群（AIDS）、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎、重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎、肝炎、瘢痕組織形成、増殖性腎炎を含む腎炎、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等の、炎症性疾患；(3) 変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等の、全身あるいは局所の関節疾患；(4) 再還流障害、対宿主性移植片反応等の、臓器移植等に伴う炎症；(5) 尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神経因性膀胱、尿毒症、尿細管障害、頻尿、尿閉等の、排尿に関与する疾患；(6) 腫瘍壊死因子（TNF $\alpha$  など）および他のサイトカイン（IL-1, IL-4, IL-6等）の関与する疾患（乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌およびウイルス）、循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）；(7) 悪性腫瘍、白血病、増殖性皮膚疾患（角化症および種々の型の皮膚炎）、結合組織疾患等の、増殖性疾患；(8) アルツハイマー型病およびパーキンソン氏病等の神経変性疾患に関連する学習・記憶および認識障害、多発性側索硬化症、老年性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、急性脱髄性神経炎、筋ジストロフィー等の、神経機能異常に関連する疾患；(9) 躁鬱病、分裂症、不安症、パニック等の、精神機能異常に伴う疾患；(10) 心拍動停止、脊髄損

傷、間欠性跛行、虚血性疾患（狭心症、心筋梗塞、脳卒中、頭部外傷等）等の、神経もしくは細胞の保護を必要とする疾患；（11）糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、アミロイドーシス、脾炎、甲状腺炎、肥満、前立腺肥大等の、糖尿病をはじめとする内分泌疾患；（12）全身性エリテマトーデス、萎縮性胃炎、甲状腺疾患、糸球体腎炎、精巣炎、副腎疾患、溶血性貧血、卵巣炎等の、自己免疫疾患；（13）高血圧、狭心症、心不全、心筋炎、心外膜炎、心内膜炎、心弁膜炎等の、循環器疾患；（14）血管炎、動脈瘤、血管内膜症、血栓炎、肉芽腫症、脳血管炎、動脈硬化、血管周囲炎、白血球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス等の、血管・血液系の疾患；（15）接触性皮膚炎、血清症、薬剤アレルギー、Goodpasture症候群、リンパ腫、リウマチ熱、AIDS、アナフィラキシーショック等の免疫アレルギー反応が関与する疾患；および（16）その他の疾患（緑内障、痙攣性麻痺、インポテンス、疼痛を伴う疾患（打撲、頭痛等）、頸肩腕症候群、腎症、腎不全、肝不全、肥満、女性不妊症、脱毛症等）からなる群から選ばれた疾患を予防および／または治療のための薬剤。

#### 【0012】

上記一般式（1）で表される化合物の定義について、次に詳細に説明する。

#### 【0013】

上記「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子または臭素原子である。

#### 【0014】

上記「低級アルキル基」とは、炭素原子数1～4個のアルキル基であり、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基またはt-ブチル基である。

#### 【0015】

上記「低級アルコキシ基」とは、炭素原子数1～4個のアルコキシ基であり、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基またはt-ブトキシ基である。

#### 【0016】

上記「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素原子数1～4個のアルコキシカルボニル基であり、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル

基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基またはt-ブトキシカルボニル基である。

【0017】

本発明の具体的な化合物としては以下の化合物が例示される。

5-フェニル-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ  
[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

1-メチル-5-フェニル-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ  
[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

5-フェニル-3-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1H-ピラゾロ  
[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

5-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)メチル-1H-ピラゾロ[4,3-  
-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

【0018】

5-フェニル-3-[2-(1-オキシピリジン-4-イル)エチル]-1H-  
ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-  
1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(1-オキシピリジン-4-イル)  
エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)  
) -オン

5-(3-アミノフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-  
1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

【0019】

5-フェニル-3-フェニルメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]  
]-ナフチリジン-4(5H)-オン

5-フェニル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]  
[1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ  
[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

3-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ  
[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

【0020】

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ  
[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラ  
ゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

【0021】

明細書中、「本発明化合物」は、その塩のほか、その水和物およびその溶媒和物、さらには、化合物分子中に存在する官能基から誘導されたもののいかなるプロドラッグ体であってもよく、本発明化合物のプロドラッグ体は、生体内で、代謝により、例えば、加水分解、酸化、還元、トランスエステル化などにより、一般式(1)の化合物などに変換しうるものが含まれ、例えば、エステル、エーテル、アミド、アルコール、アミン誘導物をも包含する意味で使用されている。本発明化合物は、好ましくは、PDE IVに対する極めて特異的な阻害活性を有するものである。

本発明化合物は、2つ以上の互変異性体として存在する場合もあるし、また1個~複数個の不斉炭素原子を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。本発明化合物は、水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離することもできる。

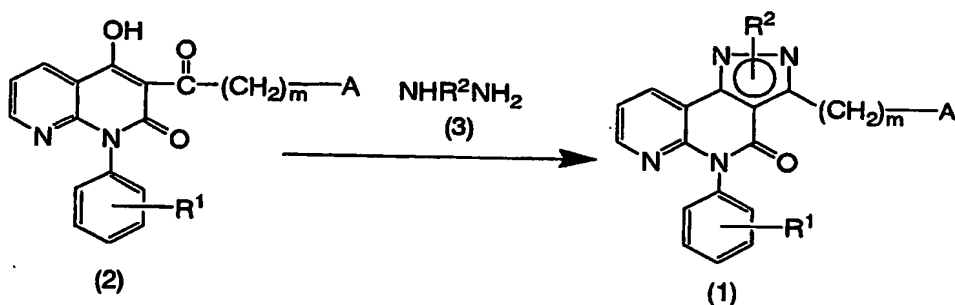
本発明は、上記一般式(1)で表されるナフチリジン誘導体の医薬的に許容される塩も含んでおり、このような塩としては、医学上もしくは薬学上からみて使用可能な無毒性ないし低毒性の無機酸および有機酸ならびに無機塩基および有機塩基の塩が挙げられ、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等、ならびにアルカリ金属塩(例:ナトリウム塩、カリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例:カルシウム塩、マグネシウム塩)および

エチレンジアミン塩等が挙げられる。

### 【0022】

本発明の化合物は、種々の方法で製造できるが、一般式(1)の化合物は、例えば下記製造工程ないしその変法に従って製造することができる。

### 【化3】



### 製造工程 (I)

### 【0023】

すなわち、一般式(2) (式中、A、mおよびR<sup>1</sup>は前記と同様)で表される化合物と、一般式(3) (式中、R<sup>2</sup>は前記と同様)で表される化合物を反応させることにより、一般式(1)で表される本発明化合物を製造することができる。

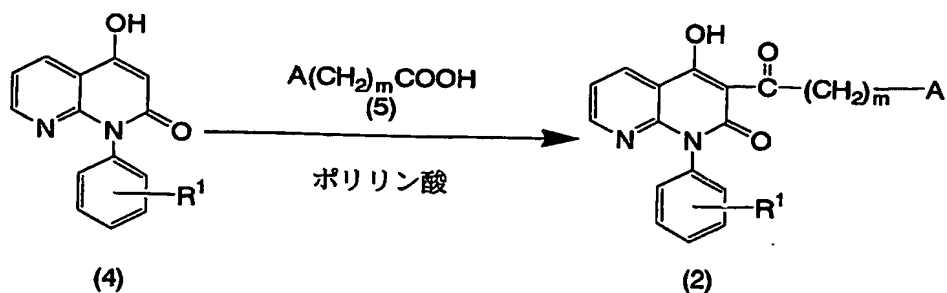
本反応は、溶媒の存在下もしくは非存在下に行うことができ、溶媒の存在下に反応を行う場合は、反応に影響を及ぼさない常用の溶媒が使用可能であり、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸、プロピオン酸、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジフェニルホルムアミド、スルホラン等が挙げられ、好ましくは、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等があげられる。また、反応温度は、0℃～200℃程度であり、好ましくは室温～160℃程度である。

### 【0024】

上記製造工程(I)において、一般式(2)で表される化合物は、下記製造工程(II)ないしその変法に従って製造することができる。



## 【化4】



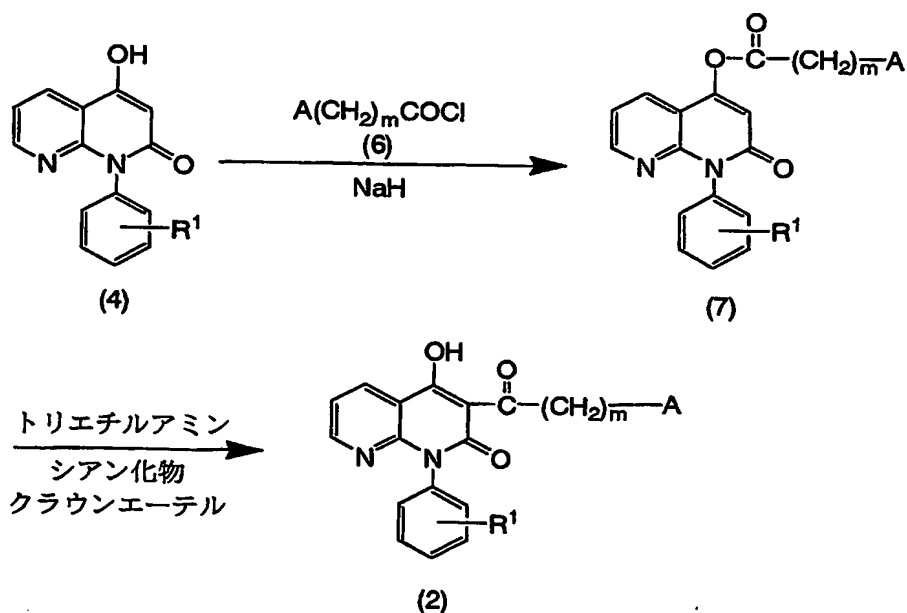
## 製造工程 (II)

すなわち、一般式 (4) (式中、R<sup>1</sup>は前記と同様) で表される化合物と、一般式 (5) (式中、A、mは前記と同様) で表される化合物とポリリン酸を反応させることにより、一般式 (2) で表される化合物を製造することができる。

## 【0025】

さらに、一般式 (2) で表される化合物は、下記製造工程 (III) ないしその変法に従っても製造することができる。

## 【化5】



## 製造工程 (III)

すなわち、一般式 (4) (式中、R<sup>1</sup>は前記と同様) で表される化合物と、一般式 (6) (式中、A、mは前記と同様) で表される化合物を水素化ナトリウムの存

在下、反応させることにより、一般式 (7) で表される化合物を得、次いでシアン化物としてシアン化リチウム、シアン化ナトリウムまたはシアン化カリウム、塩基としてトリエチルアミン、クラウンエーテルとして 15-クラウン-5 エーテル、12-クラウン-4 エーテル、18-クラウン-6 エーテルをトルエン等の溶媒下で反応させることにより一般式 (2) で表される化合物を製造することができる。

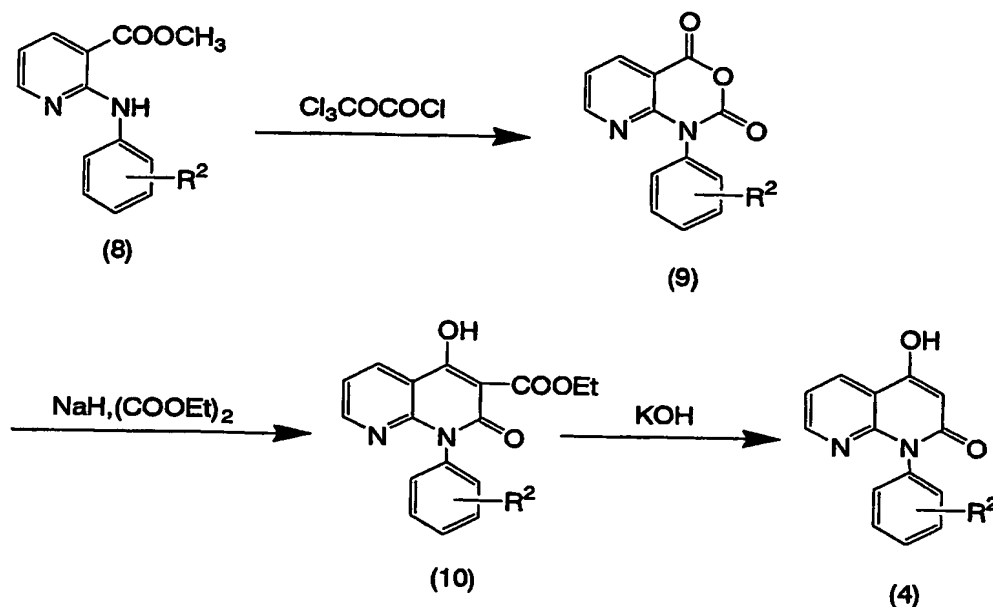
## 【0026】

製造工程(II) および (III) において、一般式 (4) で表される化合物は、公知の方法 (特開昭 61-246183 号) ないしその変法により製造可能である。

## 【0027】

さらに、一般式 (4) で表される化合物は、下記製造工程 (IV) ないしその変法に従っても製造することができる。

## 【化 6】



## 製造工程 (IV)

すなわち、一般式 (8) (式中、R<sup>2</sup>は前記と同様) で表される化合物と、トリクロロメチルクロロホルメートを 1, 2-ジクロロエタン等の溶媒中、反応させ

ることにより、一般式 (9) で表される化合物を得、次いで水素化ナトリウム存在下、マロン酸ジエチルを反応させることで一般式 (10) で表される化合物を得、さらに、水酸化カリウムと反応させることにより一般式 (4) で表される化合物を製造することができる。

#### 【0028】

上記製造工程 (IV) において、一般式 (8) で表される化合物は、公知の方法 (国際公開第 01/42244 号) ないしその変法により製造可能である。

#### 【0029】

本発明化合物は、PDE IV 阻害剤として有用で、PDE IV が関与する疾患の予防または治療剤、特に PDE IV 活性亢進が関与する疾患の予防または治療剤として有用である。本発明の化合物は、具体的には、(1) 例えば、慢性気管支喘息およびアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) 等の、呼吸器疾患；(2) 例えば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎、重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎、肝炎、瘢痕組織形成、増殖性腎炎を含む腎炎、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等の、炎症性疾患；(3) 例えば、変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等の、全身あるいは局所の関節疾患；(4) 例えば、再還流障害、対宿主性移植片反応等の、臓器移植等に伴う炎症；(5) 例えば、尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神経因性膀胱、尿毒症、尿細管障害、頻尿、尿閉等の、排尿に関与する疾患；(6) 例えば、腫瘍壊死因子 (TNF $\alpha$  など) および他のサイトカイン (IL-1, IL-4, IL-6 等) の関与する疾患 (乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染 (細菌およびウイルス)、循環不全 (心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中) 等)；(7) 例えば、悪性腫瘍、白血病、増殖性皮膚疾患 (角化症および種々の型の皮膚炎)、結合組織疾患等の、増殖性疾患；(8) 例えば、アルツハイマー

型病およびパーキンソン氏病等の神経変性疾患に関連する学習・記憶および認識障害、多発性側索硬化症、老年性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、急性脱髄性神経炎、筋ジストロフィー等の、神経機能異常に関連する疾患；（９）例えば、躁鬱病、分裂症、不安症、パニック等の、精神機能異常に伴う疾患；（１０）例えば、心拍動停止、脊髄損傷、間欠性跛行、虚血性疾患（狭心症、心筋梗塞、脳卒中、頭部外傷等）等の、神経もしくは細胞の保護を必要とする疾患；（１１）例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、アミロイドーシス、膵炎、甲状腺炎、肥満、前立腺肥大等の、糖尿病をはじめとする内分泌疾患；（１２）例えば、全身性エリテマトーデス、萎縮性胃炎、甲状腺疾患、糸球体腎炎、精巣炎、副腎疾患、溶血性貧血、卵巣炎等の、自己免疫疾患；（１３）例えば、高血圧、狭心症、心不全、心筋炎、心外膜炎、心内膜炎、心弁膜炎等の、循環器疾患；（１４）例えば、血管炎、動脈瘤、血管内膜症、血栓炎、肉芽腫症、脳血管炎、動脈硬化、血管周囲炎、白血球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス等の、血管・血液系の疾患；（１５）例えば、接触性皮膚炎、血清症、薬剤アレルギー、Goodpasture症候群、リンパ腫、リウマチ熱、AIDS、アナフィラキシーショック等の免疫アレルギー反応が関与する疾患；および（１６）その他の疾患（緑内障、痙攣性麻痺、インポテンス、疼痛を伴う疾患（打撲、頭痛等）、頸肩腕症候群、腎症、腎不全、肝不全、肥満、女性不妊症、脱毛症等）からなる群から選ばれた疾患を予防または治療する薬剤として有用である。上記疾患は、PDE IV活性が関与するとして知られている。

### 【0030】

特に本発明の化合物は、i)慢性気管支喘息およびアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性呼吸促迫症候群（ARDS）等の呼吸器疾患、およびii)アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群（AIDS）、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、癥痕組織形成、増殖性腎炎を含む腎炎、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症および熱傷等の炎症性疾患の予防または治療剤として有用で、

とりわけ気管支喘息における予防または治療剤として有用である。

#### 【0031】

また、本発明化合物は従来のPDE IV阻害剤に比べてCYP2D6、CYP3A4等の薬物代謝酵素阻害作用が極めて弱いことが認められている。すなわち、試験例においても後述するが、従来のPDE IV阻害剤は、抗喘息作用等の薬理効果発現用量と薬物代謝酵素阻害用量の差が小さい、もしくは、薬理効果発現用量よりも少ない用量で薬物代謝酵素を阻害することなどから、臨床での使用は制限されることが懸念されるが、本発明化合物における薬物代謝酵素阻害用量は、その薬理効果発現用量に比べてはるかに高く、安全性の面で特に有利である。

#### 【0032】

かくして、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、PDE IV阻害剤および抗喘息剤を含む。

すなわち、前記したように、PDE IVは生体内において気管平滑筋細胞および炎症細胞に多く存在するが、本発明化合物は、これらの細胞におけるPDE IVを阻害することにより、気管平滑筋弛緩による気管支拡張作用と共に炎症細胞活性化の抑制による抗炎症作用を発揮し、喘息において発生する種々の好ましくない反応・症状の改善に広く有効である。

#### 【0033】

ここで本発明化合物の抗喘息作用についてさらに詳しく説明する。

すなわち、喘息患者が病因となる抗原を吸入すると、即時型喘息反応、遅発型喘息反応、気道過敏性反応等の一連の反応が惹起されることが知られている。

まず、抗原吸入直後から反応が始まる即時型喘息反応は、抗原抗体反応により肥満細胞から放出されたヒスタミン、ロイコトリエン等の化学伝達物質によってもたらされる典型的な気道平滑筋収縮反応である。次に見られる遅発型喘息反応は、抗原吸入4～24時間後に起こるが、その病態としては炎症細胞の肺組織への浸潤、気道粘膜の浮腫等が観察される。さらにその後に見られる気道過敏性反応は、抗原吸入1～14日後に生じる気道反応性の亢進状態であり、ごく軽度の刺激によっても気道が収縮し、重度の気道閉塞が発症する状態となる。

## 【0034】

このように、喘息においては抗原吸入直後から種々の反応・症状が見られるが、本発明化合物は、PDE IV 阻害作用に基づく気管支拡張作用および抗炎症作用により、これらの各段階の反応・症状に対して、優れた抑制作用・改善作用を発揮することができる。

## 【0035】

本発明化合物による治療の対象となる疾患としては、上記の疾患が挙げられ、特に、気管支・気道領域における呼吸機能障害・炎症を伴う疾患が挙げられるが、具体的には、慢性気管支喘息およびアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性呼吸促進症候群（ARDS）およびその他の気管支・気道炎症等が挙げられる。

## 【0036】

上記の疾患を有する患者に対して、本発明化合物は、単独で、好ましくは薬剤学的に許容される添加物を加えた製剤の形で投与される。その投与経路としては、経口および注射のほか、吸入および経皮などの局所投与による経路が採用される。上記製剤においては、いずれの投与経路による場合も、公知の製剤添加物から選択された成分（以下「製剤成分」ということもある）を適宜使用することができる。具体的な公知の製剤添加物は、例えば、（１）医薬品添加物ハンドブック、丸善（株）、（１９８９）、（２）医薬品添加物事典、第１版、（株）薬事日報社（１９９４）、（３）医薬品添加物事典追補、第１版、（株）薬事日報社（１９９５）および（４）薬剤学、改訂第５版、（株）南江堂（１９９７）に記載されている成分の中から、投与経路および製剤用途に応じて適宜選択することができる。

## 【0037】

例えば、経口投与による場合、上記添加物としては、経口剤を構成できる製剤成分であって本発明の目的を達成し得るものならばどのようなものでも良いが、通常は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤など公知の製剤成分が選択される。具体的な経口剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、

散剤、シロップ剤、ドライシロップ剤などが挙げられる。なお、当該経口剤には、公知の製剤成分を用いて、有効成分として含有する本発明化合物の体内での放出をコントロールした製剤（例：速放性製剤、徐放性製剤）も含まれる。

#### 【0038】

上記経口剤には腸溶製剤も含まれ、むしろ腸溶製剤にした方が好ましい場合もある。このような腸溶製剤としては、セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメチルメタアクリレート-メタアクリル酸共重合体などの腸溶性のコーティング剤を剤皮に含むカプセル製剤等が挙げられる。

#### 【0039】

また、注射による場合、上記添加物としては、水性注射剤もしくは非水性注射剤を構成できる製剤成分が使用され、通常は溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定剤、保存剤などの公知の製剤成分が使用されるが、さらに投与時に溶解あるいは懸濁して使用するための粉末注射剤を構成する公知の製剤成分であっても良い。

さらに、吸入および経皮などの局所投与による場合、上記添加物としては、溶解補助剤、安定剤、緩衝剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤等の公知の製剤成分が使用される。具体的な吸入剤としては、エアゾール剤が挙げられる。エアゾールの発生法としては、同一密封容器に医薬有効成分と代替フロン等の噴射剤を充填し、スプレーするタイプのものでも、また医薬有効成分と別の容器に充填した二酸化炭素や窒素等の圧縮ガスを用いたネブライザーやアトマイザーのタイプのものでもいずれの形態でもよい。また、具体的な経皮吸収剤としては、軟膏剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられる。

#### 【0040】

上記製剤成分を使用して所望の経口剤、注射剤、吸入剤または経皮吸収剤を得るためには、自体公知の製造法、例えば、第十四改正日本薬局方（日局XIV）記載の製造法ないしこれに適当なモデフィケーションを加えた製造法を採用することができる。

#### 【0041】

上記本発明薬剤の投与対象は哺乳動物、特にヒトであり、その投与量は、本発明化合物の量に換算した場合、経口剤として使用する場合は、通常0.1~1,000mg (／日) 程度であり、好ましくは0.1~500mg (／日) 程度である。また、注射剤として使用する場合は、通常0.01~200mg (／日) 程度であり、好ましくは0.05~100mg (／日) 程度である。さらに、局所投与剤として使用する場合は、通常0.01~200mg (／日) 程度であり、好ましくは0.05~100mg (／日) 程度である。上記投与経路および投与量を具体的に決定する場面においては、患者の状態（一般的状態、病状、合併症の有無など）、年齢、性別、体重などを考慮してその経路および最適量が決められる。

#### 【0042】

##### 【試験例】

次に、一般式（1）で表される本発明化合物の有効性および安全性に関する薬理試験の方法・成績について例示、説明する。

##### 試験例1 PDE IV阻害作用

＜方法＞ PDE IV活性は、Nicholsonらの方法 [Br. J. Pharmacol., 97, 889 (1989)] に従って測定した。

PDE IVのアイソザイムは、U937培養細胞よりイオン交換クロマトグラフィーにより分離したものをを用いた。PDE IVアイソザイムは、エチレングリコールを最終濃度30%となるよう添加して-20℃で保存して用時希釈して使用し、cAMPを基質としての酵素活性を測定した。

#### 【0043】

[<sup>3</sup>H] -cAMP (962 GBq/mmol; アムシャム社製) の25μl (100,000cpm) をPDE IVアイソザイム25μlとともに、下記組成のインキュベーション緩衝液に加え、全量を250μlとした。試験化合物はDMSOに溶解し、最終濃度が1% (2.5μl／管) となるように調製した。

#### 【0044】

インキュベーション緩衝液の組成 (pH7.5) : トリスー塩酸 (50mM)、塩化マグネシウム (6mM)、ジチオトレイトール (2.5mM)、5-ヌクレオチダーゼ (4μg/ml)、牛血清アルブミン (0.23mg/ml)、cAMP (1μM)



## 【0045】

上記試験化合物溶液と緩衝液の混合物を、30℃で20分間インキュベーションした後、陰イオン交換樹脂（AG1-X8、200-400メッシュ、クロライドフォーム；バイオラッド社製）のスラリーを1ml加え、未反応の基質を吸着させることより反応を停止させた。

反応停止後、800×gで10分間遠心分離した後、上清250 $\mu$ lをバイアルに分取し、ACS-II（アムシャム社製のシンチレーター）を5ml加え、 $[^3\text{H}]$ -アデノシンの放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定し、PDE IV活性とした。

試験化合物のコントロールに対する阻害%を算出し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）の値をプロビット（Probit）法により求め、その結果を表1に示した。本試験の対照化合物としては、PDE IV阻害剤として既に知られているロリプラム〔（-）-4-[3-（シクロペンチルオキシ）-4-メトキシフェニル]-2-ピロリジノン〕を用いた。

## 【0046】

【表1】

試験化合物	PDE IV 阻害作用 (IC <sub>50</sub> ; $\mu$ M)
実施例5の化合物	0.067
実施例6の化合物	0.025
実施例9の化合物	0.084
ロリプラム	0.19

## 【0047】

<結果>表1からわかるように、本発明の実施例化合物はPDE IVに対し優れた阻害作用を示すことが認められた。

## 【0048】

試験例2 抗原誘発即時型喘息反応抑制作用（抗喘息作用）

<方法>

### (1) モルモットの能動感作

ハートレイ系雄性のモルモットに、抗原である卵白アルブミン (1mg) およびアジュバントである不活性化百日咳死菌  $5 \times 10^9$  個を含む生理食塩水 (0.5ml) を腹腔内投与し感作した。

感作11~13日後に、生理食塩水に溶解した卵白アルブミン (1mg/ml) の溶液0.05mlをモルモット側腹部皮内に投与し、皮膚反応によって感作の成立をチェックし、5~10分後に顕著な赤色反応を呈したモルモットのみを次の気道抵抗測定試験に使用した。

#### 【0049】

### (2) 能動感作モルモットにおける気道抵抗の測定

上記(1)で能動感作を行ったモルモット (1群3匹) の気道圧をKonzett-Rossler (コンゼット-レスラー) 法 [Arch. Exp. Path. Pharmacol., 195, 71 (1940)] により測定した。

すなわち、感作13日後にモルモットを1晩絶食し、その翌日に生理食塩水で希釈したペントバルビタール液 (30mg/1.2ml/kg) を腹腔内投与することにより麻酔した。モルモットは背位固定後、気管を切開し、四方カニューレの一方を挿入した。残りの三方のうち、二方は人工呼吸器 (モデル683、ハーバード社製) に接続し、1回換気量10ml/kg、60回/分の割合で人工呼吸を施した。また、残りの一方は、コントロールボックス (RY-111S、日本光電) を接続した気流抵抗管 [TV-241T、日本光電 (株) 製] および差圧トランスジューサー [TP-602T、日本光電 (株) 製] を介して、呼吸用アンプ [AR-601G、日本光電 (株) 製] に接続した。

#### 【0050】

また、左頸動脈に挿入したカテーテルより、血圧は血圧トランスジューサー [TP-300T、日本光電 (株) 製] を介して血圧測定ユニット [AP641G、日本電気 (株)] にて、また、心拍数は血圧の脈波により心拍数ユニット [AT601G、日本光電 (株)] に誘導し、熱書記録器 [WT-685G、日本光電 (株)] に記録した。

#### 【0051】

安定した気道圧が得られた後、生理食塩水に溶解した卵白アルブミン1mg/ml

の溶液を1ml/kgの用量でモルモットの右頸静脈にカニュレーションしたチューブより投与した。抗原投与前、同投与後1、2、3、4、5、11、15および20分における気道圧の振幅を計測することにより、気道圧の時間曲線下面積 (AUC) を求め、さらに次の式に従って気道抵抗上昇率 (%) を算出した。

【0052】

気道抵抗上昇率 (%) = (抗原投与後20分間のAUC/抗原投与後20分間の基礎呼吸圧のAUC - 1) × 100

【0053】

試験化合物は、0.5%CMC-Naに懸濁し、抗原投与の60分前に経口ゾンデを用いて0.03~20mg/2ml/kgの用量で経口投与した。また、コントロール群には、同容量の0.5%CMC-Naのみを投与した。なお、ペントバルビタール麻酔および気管切開の手術は抗原投与の30分前から開始した。

コントロール群に対する各試験化合物投与群の気道抵抗上昇抑制率を下式によって求め、さらにプロビット法によりED50値を求め、表2に示した。なお、本試験の対照化合物としては、ロリプラム、SB207499 [シス-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサノ-1-カルボン酸、J. Med. Chem., 41, 821(1998)等に記載] およびロフルミラスト [3-(シクロプロピルメトキシ)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド] を使用した。

【0054】

気道抵抗上昇抑制率 (%) = 100 - (試験化合物投与群の気道抵抗上昇率/コントロール群の気道抵抗上昇率) × 100

【0055】

【表2】

試験化合物	喘息反応抑制作用
	ED <sub>50</sub> : mg/kg (経口投与)
実施例9の化合物	0.16
ロフルミラスト	0.66
ロリブラム	0.51
SB207499	> 20

## 【0056】

＜結果＞表2からわかるように、本発明化合物は、抗原誘発即時型喘息反応に対し、優れた抑制作用が認められた。

## 【0057】

試験例3 ガラクトサミンおよびリポポリサッカライド (LPS) 誘発TNF $\alpha$  産生抑制作用

＜方法＞ C3H/HeN系マウスに、0.5%CMC-Naに懸濁した試験化合物を0.1~10mg/kgの用量を経口投与し、1時間後にガラクトサミン800mg/kgおよびLPS 5 $\mu$ g/kgを静脈内投与してTNF $\alpha$  産生誘導を惹起した。ガラクトサミンおよびLPS投与1時間後の血清中のTNF $\alpha$  量をELISA法により測定した。

## 【0058】

＜結果＞実施例9の化合物、SB207499およびロフルミラストについて上記試験を行ったところ、実施例9の化合物においてより良好なTNF $\alpha$  産生抑制作用が認められ、ED<sub>50</sub>値はそれぞれ0.22mg/kg、3.3mg/kgおよび0.26mg/kgであった。

## 【0059】

試験例4 薬物代謝酵素阻害作用

＜方法＞CYP2D6およびCYP3A4に対する阻害作用は、それぞれCYP2D6/AMMCハイスルーブットインヒビタースクリーニングキットおよびCYP3A4/BFCハイスルーブットインヒビタースクリーニングキット（何れもBDバイオサイエンス社製）を用いて測定した。すなわち、NADPH産生系、コファクターおよび試験化合物を96穴

プレートに分注し、それぞれ蛍光基質であるAMMC (CYP2D6) およびBFC (CYP3A4) を添加し、さらに、それぞれCYP2D6発現系マイクロゾームおよびCYP3A4発現系マイクロゾームを添加、37℃で30分間インキュベーション後、それぞれ蛍光 (CYP2D6: 励起波長390nm、蛍光波長460nm、CYP3A4: 励起波長、409nm、蛍光波長、538nm) を測定することにより、CYP2D6およびCYP3A4に対する酵素阻害作用を測定した。本試験の対照物質としてはロフルミラストを用いた。

#### 【0060】

<結果>実施例9の化合物およびロフルミラストについて上記試験を行ったところ、実施例9の化合物においてより弱いCYP2D6およびCYP3A4阻害作用しか認められず、実施例9の化合物およびロフルミラストのIC<sub>50</sub>値はCYP2D6でそれぞれ>10μMおよび9.1μM、CYP3A4に対する場合、それぞれ8.5μMおよび0.98μMであった。

#### 【0061】

##### 試験例5 毒性試験

<方法>1群7匹のICRマウスに、試験化合物として、本発明の実施例9の化合物を経口投与し、一週間一般状態観察ならびに体重測定を行った。なお、試験化合物は0.5% CMC-Naに懸濁して、100および300mg/10ml/kgの用量で強制経口投与した。

#### 【0062】

<結果>いずれの用量においても、死亡例は見られなく、また体重増加抑制も認められなかった。また、その他の指標についても異常は認められなかった。

#### 【0063】

【合成例】 以下に、上記一般式(2)で表される化合物に関する合成例1~8を記載した。

#### 【0064】

##### 合成例1

4-ハイドロキシー-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

(1) 国際公開第01/42244号に準じて合成した3-(ピリジン-4-

イル) プロピオン酸エチル (17.14g, 96mmol) を水酸化ナトリウム水溶液 (2N, 100ml) 中で1時間加熱還流した。冷却後、濃硫酸でpH4~5とし、析出物をろ別、水洗し、ヘキサンで洗浄し、乾燥して3-(ピリジン-4-イル) プロピオン酸 (10.15g, 70%) の結晶を得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.59(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.83(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.25-7.27(2H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 8.44-8.46(2H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 12.21(1H, br)

(2) 特開昭61-246183号に準じて合成した4-ヒドロキシ-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (2.0g, 8.4mmol)、3-(ピリジン-4-イル) プロピオン酸 (19.03g, 126mmol, 15eq.) とポリリン酸 (約100ml) を混合し、150℃で一夜加熱攪拌した。攪拌下、時々冷却しながら水に混合物を注ぎ込み溶液とした。クロロホルムで3回洗浄した水層に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで時々抽出する作業を水層がpH3~3.5になるまで繰り返した。中和しながら集めた有機層のみを集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をフラュシユカラムクロマトグラフィーにより精製し 4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-4-イル) プロピル]-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (1.59g, 51%) の結晶を得た。mp 206-208℃

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.06(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.67(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.27(4H, m), 7.23-7.25(1H, app-d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.47-7.62(3H, m), 8.47-8.49(2H, app-d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.52-8.58(2H, m)

#### 【0065】

##### 合成例 2

4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル) プロピル]-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

(1) 3-(ピリジン-3-イル) プロピオン酸 (10.0g, 67mmol)、10%パラジウム-活性炭素 (1g)、メタノール (100mL) とエタノール (100mL) の混合物を水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を濃縮し、乾燥して3-(ピリジン-3-イル) プロピオン酸 (10.1g, 定量的) を得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.52(2H, m), 2.81(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.27-7.31(1H, ap

p-dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $7.8\text{Hz}$ ),  $7.63\text{--}7.67(1\text{H}$ , app-dt,  $J=7.8\text{H}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ),  $8.38\text{--}8.40(1\text{H}$ , app-dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $4.6\text{Hz}$ ),  $8.44\text{--}8.45(1\text{H}$ , app-d,  $J=1.6\text{Hz}$ )

(2) 特開昭 61-246183号に準じて合成した 4-ヒドロキシ-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (402mg, 1.7mmol)、3-(ピリジン-3-イル) プロピオン酸 (3.81g, 25.2mmol, 15eq.) とポリリン酸 (10ml) を用い、合成例 1 と同様に操作し、4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル) プロピル]-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (283mg, 45%) を得た。mp  $219\text{--}220^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $3.09(2\text{H}$ , t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  $3.67(2\text{H}$ , t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  $7.20\text{--}7.37(4\text{H}$ , m),  $7.50\text{--}7.61(3\text{H}$ , m),  $7.75\text{--}7.78(1\text{H}$ , app-d,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  $8.46\text{--}8.58(4\text{H}$ , m)

#### 【0066】

##### 合成例 3

4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-2-(ピリジン-3-イル) エチル]-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

(1) 2-(ピリジン-3-イル) 酢酸塩酸塩 (13.2g, 75.6mmol) をエタノール (100mL) 懸濁液に、0.5mol 水酸化カリウム/エタノール溶液 (150mL) を加えた。十分に攪拌した後、塩化カリウムをろ過し、ろ液を濃縮乾燥して 2-(ピリジン-3-イル) 酢酸 (10.6mg, 定量的) を得た。

(2) 特開昭 61-246183号に準じて合成した 4-ヒドロキシ-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (712mg, 3.0mmol)、2-(ピリジン-3-イル) 酢酸 (8.23g, 60mmol, 20eq.) とポリリン酸 (10ml) を用い、合成例 1 と同様に操作し、4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-2-(ピリジン-3-イル) エチル]-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (203mg, 19%) を得た。mp  $186\text{--}188^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $4.66(2\text{H}$ , s),  $7.21\text{--}7.29(3\text{H}$ , m),  $7.53\text{--}7.74(5\text{H}$ , m),  $8.52\text{--}8.55(2\text{H}$ , app-d,  $J=7.8\text{Hz}$ ),  $8.57\text{--}8.59(2\text{H}$ , app-dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $4.6\text{Hz}$ )

#### 【0067】

##### 合成例 4

4-ハイドロキシ-1-(3-ニトロフェニル)-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

(1) 国際公開第01/42244号に準じて合成した2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(5.00g, 18.3mmol)に1,2-ジクロロエタン(90ml)を加え80℃に加熱して溶液とした。これに、トリクロロメチルクロロホルメート(別名: ジホスゲン6.7ml, 54.9mmol)をゆっくりと約30分かけて滴下した。3時間後、活性炭(150mg)を加えて、30分加熱還流した。ろ過した後、溶媒を留去し、減圧下乾燥して、1-(3-ニトロフェニル)-2H-ピリド[2,3-d][3,1]オキサジン-2,4(1H)ジオンを含む混合物(5.32g, 定量的)の結晶を得た。mp 209-212℃(dec.)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 7.33-7.38(1H, app-dd,  $J=4.9\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.70-7.74(1H, app-td,  $J=1.7\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.75-7.81(1H, app-dt,  $J=0.7\text{Hz}$ , 7.9Hz), 8.27-8.28(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.39-8.43(1H, app-ddd,  $J=1.7\text{Hz}$ , 2.0Hz, 7.9Hz), 8.51-8.54(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.6Hz), 8.50-8.58(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 4.9Hz)

(2) 氷冷下、マロン酸ジエチル(2.99g, 18.6mmol)のジメチルアセトアミド(28ml)溶液に、水素化ナトリウム(933mg, 23.3mmol)を加え、水素の発生が終わるまで攪拌し、溶液とした。氷冷下、1-(3-ニトロフェニル)-2H-ピリド[2,3-d][3,1]オキサジン-2,4(1H)ジオンを含む混合物(5.32g)に先に調製した溶液を加えた後、150℃で3時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルを加え放置し得られた沈殿物をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。ろ別した残渣を水に溶解し、塩酸でpH1まで酸性とすることで得られた析出物をろ別し、水洗し、乾燥して3-エトキシカルボニル-4-ハイドロキシ-1-(3-ニトロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-2(1H)-オン(4.42g, (1)からの2工程収率66%)の結晶を得た。mp 309-312℃(dec.)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.44(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.49(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.24-7.29(1H, m), 7.60-7.64(1H, app-ddd,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2.0Hz, 7.9Hz), 7.69-7.75(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.16-8.18(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.33-8.37(1H, app-ddd,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2.0Hz, 7.9Hz), 8.51(1H, s), 8.52-8.54(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 4.0Hz)



, 14.55(1H, s)

(3) 3-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-1-(3-ニトロフェニル)-[1, 8]ナフチリジン-2(1H)-オン (4.42g, 12.4mmol) に水酸化カリウム (2.44g, 43.4mmol) の水溶液 (18ml) を加え、一夜加熱還流した。活性炭 (150mg) を加え10分還流し、ろ過した。得られた溶液を塩酸でpH1まで酸性にし、析出物をろ別し、水洗し、乾燥して4-ヒドロキシ-1-(3-ニトロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (3.52g, 定量的) の結晶を得た。mp 293-295°C(dec.)

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.97(1H, s), 7.28-7.33(1H, app-dd,  $J=4.6\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.78-7.81(2H, m), 8.20-8.33(3H, m), 8.40-8.43(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 4.9Hz), 12.01(1H, brs)

(4) 4-ヒドロキシ-1-(3-ニトロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (2.5g, 8.76mmol) と合成例1-(1) で製造した3-(ピリジン-4-イル) プロピオン酸 (19.87g, 131mmol, 15eq.) とポリリン酸 (約100ml) を混合し、合成例1と同様の操作をして4-ヒドロキシ-1-(3-ニトロフェニル)-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-4-イル) プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (1.98g, 54%) を得た。mp 174-177°C

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.05(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.63(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.20-7.22(2H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.27-7.31(1H, app-dd,  $J=4.6\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.60-7.64(1H, app-ddd,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1.6Hz, 7.9Hz), 7.73-7.78(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.16-8.18(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.35-8.39(1H, app-ddd,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2.3Hz, 8.2Hz), 8.47-8.49(2H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 8.52-8.54(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 4.6Hz), 8.55-8.59(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.9Hz)

#### 【0068】

##### 合成例 5

4-ヒドロキシ-3-(1-オキソ-2-フェニルエチル)-1-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

(1) 特開昭61-246183号に準じて合成した4-ヒドロキシ-1-

フェニルー 1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.19g, 5.0mmol) と水素化ナトリウム (約60%, 200mg, 5.0mmol) にDMF (10ml) を加え水素の発生が終了するまで攪拌し溶液とした。次に、フェニルアセチルクロリド (0.8ml, 6mmol) を加えた後、50℃で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出物をろ別し、水洗し、乾燥して1-フェニルー 4-フェニルアセトキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.34g, 75%) を得た。mp179-180℃/DMF-H<sub>2</sub>O

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.01(2H, s), 6.77(1H, s), 7.06(1H, dd, J=4.9Hz, 7.9Hz), 7.24-7.28(2H, m), 7.38-7.60(8H, m), 7.63(1H, dd, J=2.0Hz, 7.9Hz), 8.44(1H, dd, J=2.0Hz, 4.9Hz)

(2) 1-フェニルー 4-フェニルアセトキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.34g, 3.7mmol)、トリエチルアミン (379mg, 3.7mmol)、シアニ化カリウム (491mg, 7.5mmol)、18-クラウン-6 (197mg) に乾燥トルエン (35ml) を加え室温で一夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残査をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し4-ハイドロキシ-3-(1-オキソ-2-フェニルエチル)-1-フェニルー 1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (583mg, 44%) の結晶を得た。mp 169-170℃

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.64(2H, s), 7.21(1H, dd, J=4.6Hz, 7.9Hz), 7.25-7.38(5H, m), 7.49-7.64(3H, m), 8.52(1H, dd, J=2.0Hz, 7.9Hz), 8.56(1H, dd, J=2.0Hz, 4.6Hz)

#### 【0069】

##### 合成例 6

4-ハイドロキシ-3-(1-オキソ-3-フェニルプロピル)-1-フェニルー 1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

フェニルアセチルクロリドの代わりに、フェニルプロピオニルクロリドを用い、合成例 5 と同様に操作し、4-ハイドロキシ-3-(1-オキソ-3-フェニ

ルプロピル) - 1 - フェニル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (2工程収率, 51%) を得た。mp 233-234℃

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 3.03(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.64(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.12-7.26(8H, m), 7.46-7.60(3H, m), 8.53(1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.9Hz), 8.56(1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 4.9Hz)

### 【0070】

#### 合成例 7

4 - ハイドロキシ - 3 - [1 - オキソ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピル] - 1 - フェニル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

フェニルアセチルクロリドの代わりに、4 - ニトロフェニルプロピオニルクロリドを用い、合成例 5 と同様に操作し、4 - ハイドロキシ - 3 - [1 - オキソ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピル] - 1 - フェニル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (2工程収率, 52%) を得た。mp 215-217℃

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 3.14(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.20-7.25(3H, m), 7.39-7.42(2H, app-d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.47-7.62(3H, m), 8.10-8.13(2H, app-d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.53(1H, dd,  $J=1.7\text{Hz}$ , 7.9Hz), 8.57(1H, dd,  $J=1.6\text{Hz}$ , 4.6 Hz)

### 【0071】

#### 合成例 8

4 - ハイドロキシ - 3 - [1 - オキソ - 3 - (4 - シアノフェニル) プロピル] - 1 - フェニル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

フェニルアセチルクロリドの代わりに、4 - シアノフェニルプロピオニルクロリドを用い、合成例 5 と同様に操作し、4 - ハイドロキシ - 3 - [1 - オキソ - 3 - (4 - シアノフェニル) プロピル] - 1 - フェニル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (2工程収率, 58%) を得た。mp 248-249℃

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 3.09(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.65(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.20-7.26(3H, m), 7.34-7.37(2H, app-d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.46-7.62(3H, m), 7.53-7.56(2H, app-d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.53(1H, dd,  $J=1.7\text{Hz}$ , 7.9Hz), 8.57(1H, dd,  $J=1.7\text{Hz}$ , 4.6 Hz)

## 【0072】

## 【実施例】

以下に実施例を上げ、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されることなく様々な態様を含む。

## 【0073】

## 実施例 1

5-フェニル-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

合成例1で製造した4-ハイドロキシ-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(50mg, 0.13mol)のエタノール(1ml)懸濁液にヒドラジン-水和物(80%, 20 $\mu$ l, 0.50mol, 3.7eq.)を加えて一夜加熱還流した。反応液を室温とした後、析出物をろ取し、乾燥して5-フェニル-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン(40mg, 81%)を得た。mp 267-269℃

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.06-3.12(2H, m), 3.26-3.33(2H, m), 7.23-7.29(4H, m), 7.31-7.56(1H, app-dd, J=4.6Hz, 7.6Hz), 7.41-7.56(3H, m), 8.35-8.38(1H, app-dd, J=1.3Hz, 4.3Hz), 8.43-8.45(2H, app-d, J=5.9Hz), 8.47-8.51(1H, app-dd, J=1.7Hz, 7.6Hz), 14付近(1H, brs)

## 【0074】

## 実施例 2

1-メチル-5-フェニル-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

合成例1で製造した4-ハイドロキシ-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(100mg, 0.27mol)のエタノール(2ml)懸濁液にメチルヒドラジン(40 $\mu$ l, 0.75mol, 2.8eq.)を加えて室温で攪拌し、溶液とした。30分攪拌した後析出物が出来始めたのを確認し、その後3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、さらにメチルヒドラジン(40 $\mu$ l, 0.75mol, 2.8eq.)を加えて70℃で一夜加熱

攪拌した。反応液を室温とした後、析出物をろ取し、乾燥して 5-フェニル-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン (94mg, 92%) を得た。

mp 285-286°C

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.11-3.17(2H, m), 3.35-3.41(2H, m), 4.36(3H, s), 7.21-7.31(5H, m), 7.48-7.65(3H, m), 8.36-8.40(1H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ , 7.9Hz), 8.44-8.48(3H, m)

### 【0075】

#### 実施例 3

5-フェニル-3-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

合成例 2 で製造した 4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン (50mg, 0.14mol) のエタノール (10ml) 懸濁液とヒドラジン-水和物 (80%, 20  $\mu\text{l}$ , 0.50mmol, 3.7eq.) を用い、実施例 1 と同様に操作し、5-フェニル-3-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オンを得た (収率78%)。mp 322°C

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.08(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.27-7.86(4H, m), 7.44-7.55(3H, m), 7.61-7.64(1H, app-d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.36-8.41(3H, m), 8.47-8.51(1H, app-dd,  $J=1.6\text{Hz}$ , 7.6Hz)

### 【0076】

#### 実施例 4

5-フェニル-3-[2-(ピリジン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]-ナフチリジン-4(5H)-オン

合成例 3 で製造した 4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン (16 mg, 0.045 mol) のエタノール (5ml) 懸濁液とヒドラジン-水和物 (80%, 10  $\mu\text{l}$ , 0.25mol, 5.5eq.) を用い、実施例 1 と同様に操作し、5-フェニル-3-[2-(ピリジン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]

[1, 8] -ナフチリジン-4 (5H) -オンを得た (収率76%)。mp 306℃

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.38(2H, s), 7.24-7.55(8H, m), 7.70-7.73(1H, m), 8.35-8.40(2H, app-dd,  $J=4.6\text{Hz}$ ,  $9.5\text{Hz}$ ), 8.48-8.52(1H, m), 8.57(1H, s)

【0077】

#### 実施例 5

5-フェニル-3-[2-(1-オキシピリジン-4-イル) エチル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]-ナフチリジン-4 (5H) -オン

実施例 1 で製造した 5-フェニル-3-[2-(ピリジン-4-イル) エチル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]-ナフチリジン-4 (5H) -オン

(100mg, 0.27mol) をクロロホルム (80ml) に溶解し、室温で m-クロロ過安息香酸 (mCPBA) (70%, 67mg, 0.27mol, 1.0eq.) のクロロホルム (1ml) 溶液を加えて攪拌した。1 時間後 mCPBA (70%, 67mg, 0.27mol, 1.0eq.) のクロロホルム (1ml) 溶液を加えてさらに 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した後、析出物をろ取し、DMF で再結晶し、乾燥して 5-フェニル-3-[2-(1-オキシピリジン-4-イル) エチル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]-ナフチリジン-4 (5H) -オン (58mg, 55%) を得た。mp 285℃/DMF

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.02-3.07(2H, m), 3.20-3.26(2H, m), 7.22-7.27(5H, m), 7.38-7.54(3H, m), 8.06-8.08(2H, app-d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.25-8.27(1H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $4.6\text{Hz}$ ), 8.46-8.50(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ )

【0078】

#### 実施例 6

5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル) エチル]-1H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン-4 (5H) -オン

合成例 4 で製造した 4-ヒドロキシ-1-(3-ニトロフェニル)-3-[1-オキシ-3-(ピリジン-4-イル) プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン (416mg, 1.0mol) のエタノール (15ml) 懸濁液にヒドラジン-水合物 (80%, 180 $\mu$ l, 4.5mol, 4.5eq.) を加え実施例 1 と同様に操作をして

5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン (394mg, 96%) を得た。mp 161-165°C

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.06-3.12(2H, m), 3.27-3.30(2H, m), 7.24-7.26(2H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ , 4.6Hz), 7.35-7.39(1H, app-dd,  $J=4.9\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.83-7.85(2H, m), 8.28-8.38(3H, m), 8.43-8.45(2H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ , 4.3Hz), 8.50-8.53(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.9Hz)

### 【0079】

#### 実施例 7

5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(1-オキシピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン

実施例 6 で製造した 5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン (300mg, 0.73mol) にクロロホルム (250ml) を加え、加熱することにより溶解させた。室温まで冷却し、溶液であることを確認した後、mCPBA (約70%, 269mg, 1.09mol, 1.5eq.) のクロロホルム (3ml) 溶液を滴下した。1時間後、さらにmCPBA (約70%, 90mg, 0.37mol, 0.5eq.) のクロロホルム (1ml) 溶液を追加し、1.5時間攪拌した。反応懸濁液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌し、不溶物をろ取した。析出物をDMFで加熱洗浄し、ろ別し、乾燥して 5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(1-オキシピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン (283mg, 91%) を得た。mp 328°C(dec.)

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.06(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.27(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.22-7.24(2H, app-d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.35-7.40(1H, app-dd,  $J=5.3\text{Hz}$ , 7.6Hz), 7.80-7.87(2H, m), 8.28-8.38(3H, m), 8.50-8.53(2H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.9Hz), 14.04(1H, br)

### 【0080】

#### 実施例 8

5-(3-アミノフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン

実施例6で製造した5-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン(150mg, 0.36mol)の濃塩酸(3ml)溶液に、塩化スズ・二水和物(450mg, 3倍重量)を加え、室温で一夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH8-9とし、クロロホルムで4回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣(約110mg)を得た。残渣をDMFで再結晶し、5-(3-アミノフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン(16.3mg, 12%)を得た。また、ろ液にイソプロピルエーテルを加え放置することで結晶化させて、5-(3-アミノフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン(8.5mg, 6%)を得た。mp 261-263°C/DMF

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.06-3.12(2H, m), 3.26-3.29(2H, m), 5.18(2H, brs), 6.34-6.38(1H, m), 6.39-6.41(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.61-6.65(1H, m), 7.10-7.16(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.24-7.26(2H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.34(1H, app-dd,  $J=4.6\text{Hz}$ , 7.6Hz), 8.39-8.48(4H, m), 13.97(1H, br)

【0081】

#### 実施例9

5-フェニル-3-フェニルメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン

合成例5で製造した4-ハイドロキシ-3-(1-オキソ-2-フェニルエチル)-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(233mg, 6.54mmol)のDMF(50ml)懸濁液にヒドラジン-水和物(80%, 970 $\mu\text{l}$ , 24.20mol, 3.7eq.)を加え、その後100-110°Cで4時間攪拌した。反応液に水を加えて、結晶を析出させ、放冷後、ろ別、水洗し、乾燥して5-フェニル-3-フェニルメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン(1.



90g, 89%) を得た。mp 305-308°C/DMF-H<sub>2</sub>O

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.36(2H, s), 7.15-7.36(8H, m), 7.40-7.55(3H, m), 8.35(1H, dd, J=1.7Hz, 4.6Hz), 8.50(1H, dd, J=1.7Hz, 7.6Hz)

【0082】

実施例 10

5-フェニル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン

合成例6で製造した4-ヒドロキシ-3-(1-オキソ-3-フェニルプロピル)-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(110mg, 0.30mmol)のエタノール(6ml)懸濁液にヒドラジン-水和物(80%, 44μl, 1.1mmol, 3.7eq.)を加え実施例1と同様に操作をして5-フェニル-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン(80mg, 73%)を得た。mp 248-250°C

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.02-3.08(2H, m), 3.23-3.29(2H, m), 7.14-7.35(8H, m), 7.41-7.56(3H, m), 8.36(1H, dd, J=2.0Hz, 4.6Hz), 8.49(1H, dd, J=1.6Hz, 7.6Hz), 14(1H, br)

【0083】

実施例 11

3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン

合成例7で製造した4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル]-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(104mg, 0.25mmol)のDMF(2ml)懸濁液にヒドラジン-水和物(80%, 40μl, 1.0mmol, 4.0eq.)を加え、実施例9と同様に操作をして3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン(100mg, 97%)を得た。mp 260-262°C/DMF-H<sub>2</sub>O

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.17-3.03(4H, m), 7.25-7.29(2H, m), 7.34(1H, dd, J=4.6Hz, 7.6Hz), 7.41-7.56(3H, m), 7.49-7.52(2H, app-d, J=8.9Hz), 8.12-8.1

6(2H, app-d, J=8.6Hz), 8.37(1H, dd, J=1.7Hz, 4.6Hz), 8.49(1H, dd, J=1.7Hz, 7.6Hz), 14(1H, br)

## 【0084】

## 実施例 12

3-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン

合成例8で製造した4-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(4-シアノフェニル)プロピル]-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン (270mg, 0.69mmol) のDMF (5ml) 懸濁液にヒドラジン-水和物 (80%, 102 $\mu$ l, 2.55mmol, 3.7eq.) を加え、実施例9と同様に操作をして3-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン (243mg, 90%) を得た。mp 267-269°C/DMF-H<sub>2</sub>O

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.12-3.18(2H, m), 3.25-3.32(2H, m), 7.25-7.29(2H, m), 7.33(1H, dd, J=4.6Hz, 7.6Hz), 7.41-7.44(2H, app-d, J=8.3Hz), 7.41-7.56(3H, m), 7.72-7.75(2H, app-d, J=8.3Hz), 8.37(1H, dd, J=1.3Hz, 4.6Hz), 8.50(1H, dd, J=1.6Hz, 7.6Hz), 14(1H, br)

## 【0085】

## 実施例 13

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン

実施例11で製造した3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン (131mg, 0.32mmol) をDMF (4ml) とメタノール (4ml) に溶解し、活性炭素-パラジウム (13mg) を加え、水素雰囲気下3.5時間攪拌した。ろ過し、メタノールを留去して得られた溶液に水を加えた。析出物をろ別し、乾燥して3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン (113mg, 93%) を得た。mp >310°C/DMF-H<sub>2</sub>O

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.82-2.89(2H, m), 3.17(2H, br), 4.84(2H, brs), 6.45-6.48(2H, app-d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.86-6.89(2H, app-d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.25-7.29(3H, m), 7.41-7.56(3H, m), 8.35(1H, br), 8.48(1H, dd,  $J=1.3\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 14(1H, br)

## 【0086】

## 実施例 14

3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン

実施例 12 で製造した 3-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン (100mg, 0.26mmol) を DMSO (2ml) に溶解し、50%硫酸 (2ml) を加え加熱還流を2時間した。反応液に水を加え、析出物をろ別し、乾燥して 3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-5-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン (107mg, 定量的) を得た。mp 318-320°C/DMF- $\text{H}_2\text{O}$

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.10-3.31(4H, m), 7.26-7.55(8H, m), 7.83-7.86(2H, app-d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.36(1H, br), 8.46(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 12.82(1H, br), 14(1H, br)

## 【0087】

【製剤例】 製剤例 1 錠剤 1 錠中の処方例 (全量150mg): 本発明化合物30mg、結晶セルロース90mg、トウモロコシデンプン28mg、ステアリン酸マグネシウム2mg 上記処方について日局XIVの製剤総則記載の公知方法に従って錠剤を得た。

## 【0088】

## 製剤例 2

カプセル剤 1 カプセル中の処方例 (全量180mg): 本発明化合物50mg、乳糖100mg、トウモロコシデンプン28mg、ステアリン酸マグネシウム2mg

上記処方について日局XIVの製剤総則記載の公知方法に従ってカプセル剤を得た。

## 【0089】

製剤例 3 本発明化合物10mgを生理食塩水3mlに溶解し、0.1Nの水酸化ナトリウム水溶液でpH7に調整した後、更に生理食塩水を加えて5mlとした。アンプルに分注した後加熱滅菌を行い注射剤を得た。

【0090】 製剤例 4 本発明化合物1g、卵黄レシチン1.2g、 $\alpha$ -トコフェロール20mgおよびアスコルビン酸33mgに精製水を加えて全量100mlとし、エアゾール用製剤を製した。

## 【0091】

## 【発明の効果】

本発明は、PDE IV阻害剤に関する。本発明化合物は、PDE IVに対して優れた阻害作用を示し、気管支平滑筋細胞および炎症性細胞に多く存在するPDE IVを阻害することにより、当該細胞におけるcAMPを上昇させて、気管支平滑筋の弛緩と同時に炎症細胞活性化の抑制を達成することが可能である。さらに、本発明化合物は、従来のPDE IV阻害剤と比較して、薬理効果発現用量と薬物代謝酵素阻害用量には大きな差が認められることから、本発明は、薬理効果に優れ、安全性の高い抗喘息剤を提供するものである。

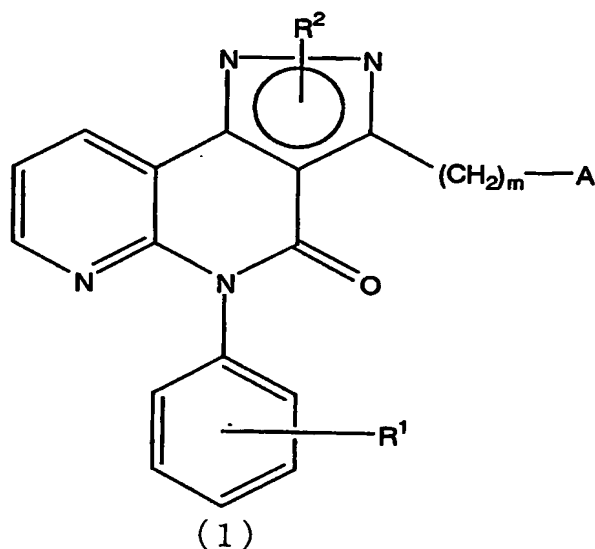
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗喘息効果に優れ安全性の高いPDE IV阻害剤の開発。

【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



(式中、Aはハロゲン、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基および低級アルコキシカルボニル基から成る群から選択される置換基によって置換されてもよいフェニル基、ピリジル基または1-オキシピリジル基であり、R<sup>1</sup>は水素もしくはハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基および低級アルコキシカルボニル基から成る群から選択される置換基であり、R<sup>2</sup>は水素または低級アルキル基であって、mは1から3の整数である) で表される化合物またはその医薬的に許容される塩は、優れたPDE IV阻害作用を有し、安全性が高く、抗喘息剤として有用である。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-322000
受付番号	50201672452
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年11月 7日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年11月 6日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-322000

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000105121]

1. 変更年月日  
[変更理由]

2000年 7月27日

住所変更

住 所  
氏 名

東京都羽村市栄町三丁目4番地3  
グレラン製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**